



Guide à l'usage des professionnels de santé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé et les patients déclarent tout effet indésirable suspecté.

Ce guide a été développé dans le cadre du Plan de Gestion du Risque de HEMGENIX®.

Veuillez lire avec attention ce document et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant toute prescription d'un traitement par HEMGENIX®.

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

L'objectif de ce guide est :

- D'informer sur le risque important identifié d'hépatotoxicité et les risques importants potentiels d'événements thromboemboliques, de malignité, de transmission horizontale, de transmission par la lignée germinale et de développement d'inhibiteurs du facteur IX,
- De fournir les informations détaillées sur la façon de réduire ces risques
- De fournir les informations importantes à communiquer au patient/à l'aidant

1. Qu'est-ce que HEMGENIX®?	4
1.1 Comment agit HEMGENIX® ?	4
1.2 Indication	4
2. Informations importantes sur les risques liés à l'utilisation de HEMGENIX®	4
2.1 Hépatotoxicité	4
2.2 Risque potentiel d'événements thromboemboliques	7
2.3 Risque potentiel de malignité suite à l'intégration du vecteur	7
2.4 Risque potentiel de transmission horizontale et de la lignée germinale de HEMGENIX®	8
2.5 Risque potentiel de développement des inhibiteurs du facteur IX	9
3. Informations importantes à communiquer au patient/à l'aidant	9
4. Notifications des événements indésirables	11
5. Informations supplémentaires	11

1. Qu'est-ce que HEMGENIX® ?

HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec) est un médicament de thérapie génique qui exprime le facteur IX de coagulation humain. Il s'agit d'un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non réplicatif, contenant l'ADNc à codons optimisés codant pour le gène variant R338L du facteur IX de coagulation humain (FIX-Padua), sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (LP1). HEMGENIX® est produit dans des cellules d'insectes par la technologie de l'ADN recombinant.

1.1 Comment agit HEMGENIX® ?

Après une perfusion intraveineuse unique, HEMGENIX® cible préférentiellement les cellules hépatiques, où l'ADN du vecteur demeure presque exclusivement sous forme épisomale. Après la transduction, HEMGENIX® induit une expression à long terme et spécifique au foie de la protéine FIX-Padua. Par conséquent, HEMGENIX® améliore partiellement ou complètement le déficit d'activité procoagulante du facteur IX circulant chez les patients hémophiles B.

1.2 Indication

HEMGENIX® est indiqué dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

2. Informations importantes sur les risques liés à l'utilisation de HEMGENIX®

2.1 Hépatotoxicité

L'administration intraveineuse d'un vecteur AAV ciblant le foie peut potentiellement conduire à des élévations des transaminases hépatiques (transaminite). La transaminite est supposée être due à une atteinte immuno-médiée des hépatocytes transduits et peut réduire l'efficacité thérapeutique de la thérapie génique.

Pour réduire le risque d'hépatotoxicité :

- La fonction hépatique du patient doit être évaluée avant l'administration de HEMGENIX® et étroitement surveillée après le traitement par HEMGENIX® (voir Tableau 1).
- Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique selon une approche pluridisciplinaire avec l'implication d'un hépatologue afin d'adapter au mieux la surveillance en fonction de l'état du patient.
- Il est conseillé aux patients traités par HEMGENIX® d'éviter l'utilisation concomitante d'autres agents (y compris alcool, produits à base de plantes et compléments alimentaires) ou médicaments hépatotoxiques car ceux-ci peuvent réduire l'efficacité de HEMGENIX® et augmenter le risque de réactions hépatiques plus graves, en particulier dans l'année qui suit l'administration de HEMGENIX®.
- Le prescripteur doit s'assurer de la disponibilité du patient pour la surveillance fréquente des paramètres biologiques hépatiques après l'administration de HEMGENIX®.

Tableau 1. Surveillance de la fonction hépatique et de l'activité du facteur IX

	Mesures*	Calendrier	Fréquence de la surveillance ^a
Avant l'administration	Bilan hépatique	Dans les 3 mois précédant la perfusion	Mesure de référence
	Évaluation récente d'une fibrose	Dans les 6 mois précédant la perfusion	
Après l'administration	Taux d'ALAT et activité du facteur IX	3 premiers mois	Toutes les semaines
		Mois 4 à 12 (1 ^{ère} année)	Tous les 3 mois
		2 ^e année	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les 6 mois pour les patients dont l'activité du facteur IX est > 5 UI/dL (voir Dosages du facteur IX). • Envisager une surveillance plus rapprochée chez les patients dont l'activité du facteur IX est ≤ 5 UI/dL en tenant compte de la stabilité des taux de facteur IX et de la présence d'un saignement.
		Après la 2 ^e année	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les 12 mois pour les patients dont l'activité du facteur IX est > 5 UI/dL (voir Dosages du facteur IX). • Envisager une surveillance plus rapprochée chez les patients dont l'activité du facteur IX est ≤ 5 UI/dL en tenant compte de la stabilité des taux de facteur IX et de la présence d'un saignement.

*Il est recommandé (si possible) de faire appel au même laboratoire pour les tests hépatiques de base et pour le suivi ultérieur, en particulier pendant la période de prise de décision concernant la corticothérapie, afin de limiter l'impact de la variabilité inter-laboratoire.

^a Une surveillance hebdomadaire est recommandée, ou si elle est cliniquement indiquée, pendant la diminution progressive de la corticothérapie. La fréquence de surveillance peut être adaptée au cas par cas en fonction du patient.

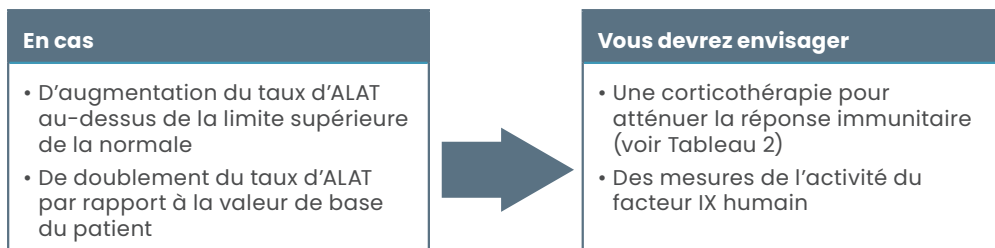


Tableau 2. Schéma thérapeutique recommandé en prednisolone à utiliser en réponse à des augmentations du taux d'ALAT

Calendrier	Dose orale de prednisolone (mg/jour)*
Semaine 1	60
Semaine 2	40
Semaine 3	30
Semaine 4	30
Dose d'entretien jusqu'au retour du taux d'ALAT au niveau basal	20
Diminuer progressivement la dose une fois atteint le niveau basal	Diminuer la dose quotidienne de 5 mg/semaine

*Des médicaments équivalents à la prednisolone peuvent également être utilisés. Il peut également être envisagé d'utiliser un schéma immunosuppresseur combiné ou un autre traitement immunosuppresseur en cas d'échec de la prednisolone ou de contre-indication à ce médicament.

Chez tous les patients ayant présenté des élévations des enzymes hépatiques, un suivi régulier des transaminases est recommandé jusqu'à ce que les enzymes hépatiques reviennent à des valeurs au niveau basal.

Il est également recommandé d'évaluer les autres causes possibles d'élévation du taux d'ALAT, notamment l'administration d'agents ou de médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique intense. Il convient d'envisager de répéter les dosages du taux d'ALAT dans les 24 à 48 heures et, si cela est cliniquement indiqué, d'effectuer des tests supplémentaires pour exclure d'autres étiologies.

2.2 Risque potentiel d'événements thromboemboliques

Les patients atteints d'hémophilie B ont, comparativement à la population générale, moins de risques de présenter des événements thromboemboliques (par ex. embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) en raison de leur déficit congénital au niveau de la cascade de la coagulation. L'allègement des symptômes de l'hémophilie B, en restaurant l'activité du facteur IX, peut exposer les patients à un risque potentiel de thromboembolie, tel que celui observé dans la population générale non hémophile.

Chez les patients atteints d'hémophilie B présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques, tels que des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cardiométabolique, une artériosclérose, une hypertension artérielle, un diabète ou un âge avancé, le risque potentiel de thrombogénicité peut être plus élevé.

Dans les études cliniques conduites avec HEMGENIX®, aucun événement thromboembolique lié au traitement n'a été rapporté. En outre, aucun niveau d'activité supraphysiologique du facteur IX n'a été observé.

Évaluez les facteurs de risque d'événements thromboemboliques avant et après l'administration de HEMGENIX®. Sensibilisez les patients aux signes et symptômes pouvant indiquer un événement thrombotique et rappelez-leur de consulter immédiatement en cas d'apparition de ces symptômes après la perfusion. Les signes et symptômes sont précisés sur le Guide et la Carte destinés au patient.

2.3 Risque potentiel de malignité suite à l'intégration du vecteur

Une analyse des sites d'intégration a été réalisée sur des échantillons hépatiques d'un patient traité par HEMGENIX® dans des études cliniques. Les échantillons ont été prélevés un an après administration. L'intégration du vecteur dans l'ADN génomique humain a été observée dans tous les échantillons.

- La pertinence clinique des événements d'intégration individuels n'est pas connue à ce jour, mais il est reconnu qu'une intégration individuelle dans le génome humain pourrait potentiellement contribuer à un risque de malignité.
- Dans les études cliniques, aucun cas de malignité n'a été rapporté en lien avec le traitement par HEMGENIX®.

Il est recommandé que **les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire** (notamment fibrose hépatique, hépatite B ou C, stéatose hépatique non alcoolique) **fassent l'objet d'examen réguliers de dépistage par échographie hépatique et d'une surveillance des élévations des taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) (par ex. tous les ans) pendant au moins 5 ans après l'administration de HEMGENIX.**

En cas de survenue d'une malignité, **veuillez contacter CSL Behring**, dont les coordonnées sont fournies à la fin de ce guide, afin d'obtenir des instructions sur la collecte d'échantillons du patient pour l'examen de l'intégration du vecteur et l'analyse des sites d'intégration.

2.4 Risque potentiel de transmission horizontale et de la lignée germinale de HEMGENIX®

Dans les études cliniques, après administration de HEMGENIX®, l'ADN du transgène était temporairement détectable dans le sperme et dans le sang.

Afin de limiter le risque potentiel de transmission germinale paternelle, il est recommandé ce qui suit :

- Les patients traités en âge de procréer et leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer doivent éviter ou différer toute grossesse **en utilisant une contraception mécanique pendant 12 mois après l'administration de HEMGENIX®.**
- Les patients de sexe masculin traités par HEMGENIX® **ne doivent pas donner leur sperme.**

On ne dispose pas d'expérience en ce qui concerne l'utilisation de HEMGENIX® pendant la grossesse. On ignore si HEMGENIX® peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction.

HEMGENIX® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Afin de limiter le risque potentiel de transmission horizontale (transmission à des tiers), le **patient ne doit pas donner de sang, de sperme, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe.**

2.5 Risque potentiel de développement des inhibiteurs du facteur IX

On ne dispose d'aucune expérience clinique de l'administration de HEMGENIX® chez des patients qui ont ou ont développé des inhibiteurs du facteur IX. On ignore si, ou dans quelle mesure, de tels inhibiteurs du facteur IX préexistants peuvent affecter la sécurité ou l'efficacité de HEMGENIX®. Chez les patients ayant des antécédents d'inhibiteurs du facteur IX, le traitement par HEMGENIX® n'est pas indiqué.

Dans les études cliniques conduites avec HEMGENIX® :

- Les patients n'avaient pas d'inhibiteurs du facteur IX détectables à l'inclusion
- Aucun développement d'inhibiteurs du facteur IX suite à l'administration de HEMGENIX® n'a été observé après traitement

Avant et après administration de HEMGENIX®, les patients doivent être surveillés par un suivi clinique et des tests de laboratoire appropriés afin de déceler le développement éventuel d'inhibiteurs du facteur IX (Tableau 3).

Tableau 3. Évaluation des inhibiteurs du facteur IX avant et après l'administration de HEMGENIX®

Avant l'administration de HEMGENIX®, un test initial de recherche d'inhibiteurs du facteur IX est nécessaire, comme suit :	Après l'administration de HEMGENIX®
En cas de résultat positif au test de recherche d'inhibiteurs du facteur IX humain, un nouveau test doit être réalisé environ 2 semaines plus tard. Si les résultats de ces deux tests sont positifs, le patient ne doit pas recevoir HEMGENIX®.	En cas d'absence d'augmentation des taux d'activité plasmatique du facteur IX ou en cas de diminution de ces taux, ou si les saignements ne sont pas contrôlés ou réapparaissent, après traitement, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur IX est recommandé avec l'évaluation de l'activité du facteur IX.

3. Informations importantes à communiquer au patient/à l'aidant

Veillez à informer le patient des risques d'hépatotoxicité, d'événements thromboemboliques, de malignité suite à l'intégration du vecteur, de transmission horizontale et de la lignée germinale de HEMGENIX® et de développement des inhibiteurs du facteur IX, comme décrit dans la section 2.

Avant de prendre toute décision concernant le traitement, vous devez discuter des risques, bénéfices et incertitudes avec le patient, notamment :

Tableau 4. Thèmes de discussion avec le patient ou l'aidant

Thèmes de discussion	Informations supplémentaires
La nécessité potentielle d'une administration de corticostéroïdes afin de prendre en charge les atteintes du foie après le traitement par HEMGENIX®.	Voir section 2.a
La nécessité : • De surveiller de façon adéquate la fonction hépatique des patients. • D'éviter l'utilisation concomitante d'autres agents ou de médicaments hépatotoxiques , afin de réduire le risque d'hépatotoxicité et de diminution éventuelle de l'efficacité de HEMGENIX®.	Voir section 2.a
La nécessité de surveiller la présence potentielle d' inhibiteurs du facteur IX après le traitement par HEMGENIX®.	Voir section 2.e
La possibilité que des taux élevés d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants peuvent réduire l'efficacité du traitement par HEMGENIX®.	Avant le traitement par HEMGENIX®, le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants doit être évalué chez les patients.
La possibilité de ne pas répondre au traitement par HEMGENIX®.	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients qui ne répondent pas au traitement restent exposés aux risques à long terme. • Il ne sera pas possible de réadministrer HEMGENIX® aux patients qui ne répondent pas au traitement ou n'y répondent plus.
Les effets de HEMGENIX® à long terme ne peuvent pas être prédits.	Il faut rappeler aux patients l'importance d'être suivis pendant 15 ans. Pour cela ils peuvent être inclus dans une étude de suivi des patients hémophiles, afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de la thérapie génique HEMGENIX®.
Guide à l'usage des patients/aidants	<ul style="list-style-type: none"> • Veillez à remettre au patient le Guide à l'usage des patients/aidants avant de prendre toute décision concernant le traitement par HEMGENIX®. • Invitez le patient à lire attentivement le guide, à en discuter avec vous en cas de questions et à s'y référer régulièrement.
Carte patient	<ul style="list-style-type: none"> • Veillez à compléter la carte patient et à la remettre au patient le jour de l'administration du traitement. • Veillez à ce que le patient comprenne : <ul style="list-style-type: none"> - Qu'il devra toujours porter sur lui la carte patient tout au long de sa vie. - Qu'il devra présenter la carte patient à tous les professionnels de santé, médecins ou infirmiers/ères que le patient serait amené à consulter.

4. Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

5. Informations supplémentaires

Pour obtenir des exemplaires des différents documents, vous pouvez contacter le service d'information médicale de CSL Behring par téléphone au +33 (0) 153 58 54 00 ou par mail à l'adresse suivante : infomedfrance@cslbehring.com

Ce guide et les autres documents élaborés dans le cadre du plan de gestion des risques de HEMGENIX® peuvent être téléchargés sur le site de CSL Behring : <https://www.cslbehring.fr/>

Si vous souhaitez des informations sur l'étude de suivi des patients, vous pouvez vous adresser au service d'information médicale de CSL Behring par téléphone au +33 (0) 153 58 54 00 ou par mail à l'adresse suivante : infomedfrance@cslbehring.com

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est disponible sur la base de données publique des médicaments. Vous pouvez accéder à ce site en scannant le QR code ci-contre :



Le site internet suivant peut apporter de l'aide et des informations sur l'hémophilie : <https://afh.asso.fr/>



CSL Behring SA

Carré Suffren
31-35, rue de la Fédération
75015 Paris